

リンドルフ点滴静注50mg (現販売名:リトリン塩酸塩点滴静注 液50mg「日医工」) の品質改善前後における副作用発生 の比較検討

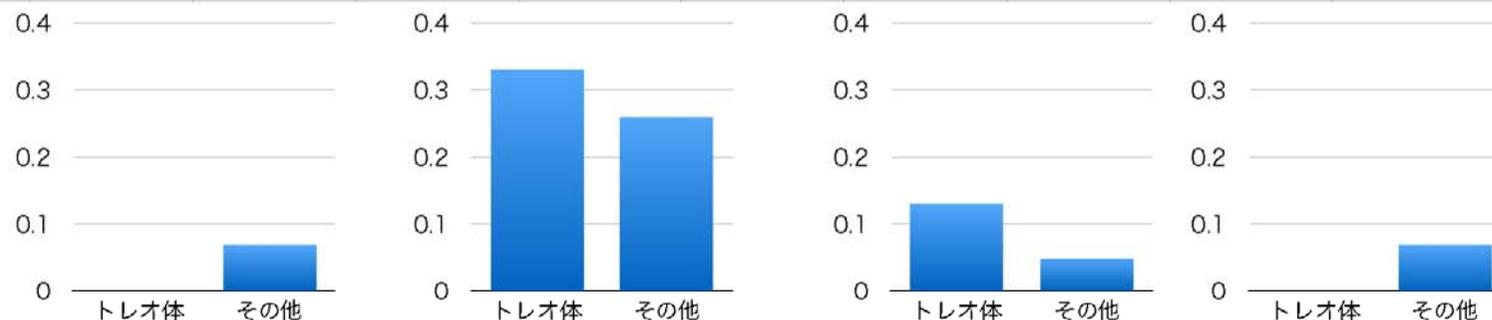
第12回ジェネリック品質情報検討会において
問題指摘のあった論文の調査結果報告

2014年9月3日 日医工株式会社

これまでの経緯

- 2008年12月 第2回ジェネリック品質情報検討会
日局のリドリン塩酸塩の原薬の純度試験に準じて試験を実施したところ、原薬の規格を逸脱する
- 2008年12月 日医工
品質改善のため無菌濾過＋加熱処理を無菌濾過に変更した製剤を出荷
- 2011年11月
原薬ソースを変更
- 2013年5月 リンドルフの副作用が先発品よりも高頻度に見られる 論文発表
本論文の調査対象期間(2003年1月～2012年7月)が弊社の製剤改良のステップと重複
副作用と製品品質の改善効果の関連について追加考察した

品質改善の経過と投与群



副作用発生件数	U群	R-Heat群	R-Filt群	R-API群
症例数	101	75	141	54
AST/ALT上昇	1 (1.0%)	0 (0.0%)	10 (7.1%)	9 (16.7%)
CK高値	3 (3.0%)	4 (5.3%)	8 (5.7%)	- (0%)
皮膚症状	- (0%)	4 (5.3%)	- (0%)	3 (5.6%)

投与群とその背景因子

	ウテメリン	リンドルフ (ろ過滅菌 +加熱処理)	リンドルフ (ろ過滅菌)	リンドルフ (ろ過滅菌 +原薬変更)	Mann-Whitney検定 または χ^2 検定
略名	U	R-Heat	R-Filt	R-API	
症例数	101	75	141	54	
観察期間	2003年1月～ 2006年6月	2006年6月～ 2008年11月	2008年12月～ 2011年6月	2011年7月～ 2012年7月	
年齢	31.1±4.5	32.5±4.1	32.1±5.4	32.3±4.6	
身長	157.9±6.0	158.5±5.4	158.1±5.0	157.1±4.9	
体重	56.4±7.6	58.0±7.4	59.5±35.1	56.7±7.6	
BMI	22.7±3.0	23.1±2.8	23.9±15.6	22.9±2.8	
双胎	10(10.0%)	7(9.3%)	11(7.8%)	14(26.0%)	*P<0.05
初産婦	59(58.4%)	49(65.0%)	84(59.6%)	30(55.6%)	
合計投与量	3228±3284	3836±4240	3232±3351	3114±3073	
投与期間(日)	30±21	35±25	32±28	32±25	
平均投与量	96±49	96±51	95±44	89±40	
硫酸マグネシウム	13(12.9%)	17(22.7%)	24(17.1%)	6(11.1%)	
便秘薬	62(61.4%)	42(56.0%)	80(56.7%)	35(64.8%)	
鉄剤	26(25.7%)	15(20.0%)	39(27.7%)	21(38.9%)	
抗生剤	25(24.8%)	15(20.0%)	12(8.5%)	3(5.6%)	*P<0.05

AST/ALT上昇の有無と平均投与量の 影響

投与群(略名)	U	R-Heat	R-Filt	R-API	回帰分析
AST/ALT上昇あり	1	-	10	9	U : R-Filt =8.2 (1.7-39.4)
100 μ g/min以上	1	-	8	2	
100 μ g/min未満	-	-	2	7	
AST/ALT上昇なし	100	75	131	45	
100 μ g/min以上	39	30	46	17	
100 μ g/min未満	61	45	85	28	

AST/ALT上昇:ASTおよびALTのいずれかが施設の基準値以上

CK上昇の有無と平均投与量の影響

投与群(略名)	U	R-Heat	R-Filt	R-API	回帰分析
CK上昇あり	3	4	8	-	U : R-Heat =9.8 (1.1-84.2) U : R-Filt =17.8 (2.2-142.3)
100 μ g/min以上	3	3	7	-	
100 μ g/min未満	-	1	1	-	
CK上昇なし	98	71	133	54	
100 μ g/min以上	37	27	47	19	
100 μ g/min未満	61	44	86	35	

CK上昇：CKが施設の基準値以上

AST/ALT上昇と単胎・双胎

投与群(略名)	U	R-Heat	R-Filt	R-API	回帰分析
AST/ALT上昇あり	1	-	10	9	U : R-API =4.2 (1.0-17.3)
双胎	1	-	-	4	
単胎	-	-	10	5	
AST/ALT上昇なし	100	75	131	45	
双胎	8	7	11	10	
単胎	92	68	120	35	

AST/ALT上昇:ASTおよびALTのいずれかが施設の基準値以上

CK上昇と単胎・双胎

投与群(略名)	U	R-Heat	R-Filt	R-API	回帰分析
CK上昇あり	3	4	8	-	U : R-Filt =4.8(1.1-20.4)
双胎	2	-	1	-	
単胎	1	4	7	-	
CK上昇なし	98	71	133	54	
双胎	7	7	10	14	
単胎	91	64	123	40	

CK上昇: CKが施設の基準値以上

AST/ALT上昇と硫酸マグネシウムの併用の有無

投与群(略名)	U	R-Heat	R-Filt	R-API	回帰分析
AST/ALT上昇あり	1	-	10	9	U : R-Filt =4.7(1.3-16.9)
Mg併用あり	1	-	4	1	
Mg併用なし	-	-	6	7	
(不明)	-	-	-	1	
AST/ALT上昇なし	100	75	131	45	
Mg併用あり	12	17	20	5	
Mg併用なし	87	57	109	40	
(不明)	1	1	2	-	

AST/ALT上昇:ASTおよびALTのいずれかが施設の基準値以上

CK上昇と硫酸マグネシウムの併用の有無

投与群(略名)	U	R-Heat	R-Filt	R-API	回帰分析
CK上昇あり	3	4	8	-	U : R-Heat =34.9 (3.9-307.7) U : R-Filt =31.2 (6.4-152.8)
Mg併用あり	3	3	6	-	
Mg併用なし	-	1	2	-	
CK上昇なし	98	71	133	54	
Mg併用あり	10	14	18	6	
Mg併用なし	87	56	113	47	
(不明)	1	1	2	1	

CK上昇：CKが施設の基準値以上

リンドルフ点滴静注50mgの品質改善 の影響を再検証

	リンドルフ ろ過滅菌+加熱処理 (R-Heat群)	リンドルフ ろ過滅菌 (R-Filt群)	リンドルフ ろ過滅菌+原薬変更 (R-API群)
AST/ALT上昇		高投与量例多い	
CK上昇	高投与量例多い MG併用例多い	高投与量例多い MG併用例多い	
皮膚症状	添加物の影響も含めて検討中		

総括

- AST/ALT上昇は、不純物含量の少ない品質改善後の製品において高い頻度で発生が認められたが、品質との関連性は認められず、発生原因は不明だった。
- CK上昇は、リトリン塩酸塩の高投与量例多いことと硫酸マグネシウム併用が多いことが原因と考えられた。
- AST/ALT上昇ならびにCK上昇については、いずれも添付文書において【重大な副作用】として注意を喚起いたしております。